

Dizajn, izradba i karakterizacija dikroičnih filtara za primjenu u fotodinamičkoj terapiji i dijagnostici

Mladen PAVLOVIĆ, Vesna JANICKI,
Hrvoje ZORC, Anton PERŠIN, Dunja
SOLDO-ROUDNICKY i Krešo TISAJ

Institut Ruđer Bošković, Zavod za laserku i atomska
istraživanja i razvoj
(Ruđer Bošković Institute, Division of Laser and Atomic
Research and Development)
10000 Zagreb, Bijenička c. 54
Hrvatska

pavlovic@irb.hr

Ključne riječi

Dikroični filter, dizajn
Fotodinamička dijagnostika
Fotodinamička terapija
Fotoosjetljiva tvar
Interferencijski filter
Svjetlost, izvori

Keywords

Dichroic filter design
Interference filter
Light sources
Photodynamic diagnosis (PDD)
Photodynamic therapy (PDT)
Photosensitizer

Primljeno (Received): 2005-07-20

Prihvaćeno (Accepted): 2005-12-20

1. Uvod

Fotodinamička dijagnostika (PDD) i terapija (PDT) [1, 2] nove su, a pokazalo se i vrlo uspješne metode, bilo da se koriste samostalno ili kao komplementarne metode u liječenju nekih vrsta kožnih karcinoma (bazaliom, Bowenova bolest) [3] i drugih kožnih bolesti (npr. aktiničke keratoze, akne vulgaris). Metode se primjenjuju i u liječenju bolesti nekih unutarnjih organa kao što su pluća, mokraćni mjehur, glava, vrat, gastrointestinalni trakt i dr. [4, 5]. U tom je slučaju primjena kompliciranija i tehnički zahtjevnija, a uspješnost izlječenja nešto manja. U PDT-u i PDD-u primjenjuju se izvori svjetlosti određenih valnih duljina i jakosti ovisno o spektralnim karakteristikama fotoosjetljive tvari koja se primjenjuje. Izvori svjetlosti koji se u novije vrijeme primjenjuju za uzbudu, zasnovani su na tehnologiji grozdova LED-a, pa su, za

Izlaganje sa znanstvenog skupa

Fotodinamička terapija (PDT) i fotodinamička dijagnostika (PDD) nove su metode koje se primjenjuju u liječenju određenih vrsta kožnih karcinoma, nekih drugih kožnih bolesti, te bolesti određenih unutarnjih organa. Za pobudu fotoosjetljivih tvari u bolesnim stanicama i njihov raspad pri međudjelovanju sa svjetlom, što je osnovno načelo metode, u PDT-u i PDD-u primjenjuju se izvori svjetlosti određenih valnih duljina i jakosti. Valne duljine izvora ovise o apsorpcijskim karakteristikama fotoosjetljive tvari. Za aminolevuliničku kiselinu (5-ALA) u PDD-u primjenjuje se ljubičasta svjetlost, a detektira se crvena svjetlost. U PDT-u se primjenjuje crvena svjetlost. U PDD-u je potrebno odvojiti (filtrirati) uzbudni dio spektra od fluorescencije protoporfirina IX (PpIX). Za dodatnu zaštitu pacijenata i terapeuta tijekom PDD-a i PDT-a potrebno je filtrirati svjetlost u UV i u crvenom području spektra. Osnovni fizikalni problem bio je dizajn i izvedba odgovarajućih interferencijskih filtara. Dizajn filtara izveden je uz pomoć komercijalnih računalnih programa, a izradba depozicijom višeslojnih sustava dielektričkih materijala (TiO_2 i SiO_2). Učinjena je i karakterizacija filtara koja je potvrdila da dobiveni filteri u potpunosti odgovaraju postavljenim zahtjevima.

Design, Production and Characterization of Dichroic Filters for Use in Photodynamic Therapy and Diagnostics

Science conference paper

Photodynamic therapy (PDT) and photodynamic diagnosis (PDD) are new methods in treatment of certain skin carcinoma, some other skin diseases as well as in treatments of some other internal organ carcinoma. The combination of photosensitizing drug and light, in the presence of molecular oxygene is used to obtain a therapeutic and diagnostic effects. The wavelength and intensity of the light depend on the photosensitizer used. For aminolevulinic acid (5-ALA), in PDD violet light is used while red light is detected. In PDT red light is used. In PDD the separation of excitation and absorption is needed. For additional protection of patients and therapists it is necessary to filtrate the light in UV and red parts of spectrum. The basic problem has been to design and produce interference filters which fulfill the above conditions. The design has been made by commercial computer programs which resulted by deposition of filters composed of multilayers of dielectric oxide materials (TiO_2 and SiO_2). Produced filters have been characterized and it is confirmed that they fulfill all wanted properties.

razliku od lasera, gotovo u potpunosti neškodljivi. Oda-brane valne duljine (λ) izvora svjetlosti ovise o apsorpcijskim karakteristikama fotoosjetljive tvari. Uz aminolevuliničku kiselinu (5-ALA) u PDD-u se primjenjuje ljubičasta svjetlost ($395 < \lambda < 405$ nm), a detektira se crvena svjetlost (fluorescencija). U PDT-u se najčešće primjenjuje crvena svjetlost ($\lambda = 635$ nm), jer je to područje u kojem fotoosjetljivi protoporfirin IX (PpIX), u tkivu induciran nanošenjem kreme s 5-ALA, ima najveću apsorpciju. U dijagnostici je potrebno filtrirati uzbudni dio spektra kako bi se bolje vidjela fluorescencija produkata nastalih raspadanjem PpIX u bolesnom tkivu. Za dodatnu zaštitu pacijenata i terapeuta tijekom PDD-a i PDT-a potrebno je filtrirati svjetlost u UV-području. Oba se uvjeta mogu ispuniti istim dikroičnim filtrom. Isto tako, pri terapiji crvenim svjetlom potrebno je filtrirati svjet-

Oznake/Symbols

λ	– valna duljina – wavelength	n	– indeks loma – refractive index
PpIX	– protoporfirin IX – protoporfirine IX	n_0, n_1, n_2	– komponente indeksa loma u Cauchyjevu disperzijskom modelu – components of refractive index in Cauchy dispersion model
5-ALA	– aminolevulininska kiselina – aminoluvulinic acid	k	– koeficijent ekstinkcije (imaginarni dio indeksa loma) – extinction coefficient
PDT	– fotodinamička terapija – photodynamic therapy	k_0, k_1	– komponente koeficijenta ekstinkcije – components of extinction coefficient
PDD	– fotodinamička dijagnostika – photodynamic diagnosis		

lost u području valnih duljina većih od 600 nm. Osnovni je fizikalni problem dizajn i izvedba odgovarajućih interferencijskih filtara. Pri dizajniranju je upotrijebljen jednostavan Cauchyjev model disperzirajućega, neapsorbirajućega i homogenoga filma [6]. Tako dizajnirani filtri zatim su napareni (deponirani), tj. proizvedeni, a nakon toga i karakterizirani. Dizajn je izveden uz pomoć računalnih programa, a izradba naparavanjem sustava nanostrukturnih dielektričkih oksidnih slojeva međusobno bitno različitih vrijednosti indeksa loma. Naparavanje je izvedeno e-beam metodom na zagrijanoj podlozi od optičkoga stakla, u evaporatoru Varian 3117. Karakterizacija filtara učinjena je mjerenjem transmisije u području valnih duljina u rasponu 350–1100 nm. Dobiveni rezultati pokazuju da takvi filtri u potpunosti zadovoljavaju postavljene zahtjeve, čime je potvrđena i opravdanost primjene jednostavna Cauchyjeva modela pri dizajniranju i optimiziranju višestrukoga sustava tankih slojeva.

2. Dizajn interferencijskih dikroičnih filtara

Dizajn filtara provodi se tzv. metodom reverznoga inženjeringa [6, 7], koja ima nekoliko karakterističnih faza. Prvu predstavlja dobra optička karakterizacija podloge i materijala od kojih će se raditi višeslojni sustav. To se radi uz pomoć komercijalnih računalnih programa NKDMatTM i TFCalcTM. Spektrofotometrom Perkin-Elmer provode se mjerenja refleksije i transmisije svjetlosti kroz podlogu, a zatim i kroz pojedinačne tanke slojeve naparenih materijala (SiO_2 , TiO_2). Nakon toga se pristupa optičkoj karakterizaciji, tj. određivanju disperzijske indeksa loma n i k , a također određivanju debljine sloja. Pritom su polazne krivulje refleksivnost, transmisija ili elipsometrijska mjerenja u danom području valnih duljina (u našem slučaju 300–1100 nm). Zatim proučavamo funkciju koja opisuje razliku između mjerenih i teorijskih krivulja. Ta funkcija ovisi o skupu određenih parametara, kao što su, npr., indeks loma, ekstincijski koeficijent, debljina sloja i dr. Naš cilj je da vrijednost te funkcije bude manja od 1. Kako bismo opisali disperziju indeksa loma primijenili smo Cauchyjev model:

$$n(\lambda) = n_0 + \frac{n_1}{\lambda^2} + \frac{n_2}{\lambda^4}. \quad (1)$$

To je model disperzirajućega, neapsorbirajućega i homogenoga filma opisanog skupom od triju parametara: n_0, n_1, n_2 . Ako u ovaj najjednostavniji model želimo uključiti i apsorpciju, trebamo još dodati ekstincijski koeficijent k (imaginarni dio indeksa loma), ovisnost kojega o valnoj duljini u UV i vidljivom području za tanki film dielektrika prikazuje odgovarajuća relacija:

$$k(\lambda) = k_0 \exp\left(\frac{k_1}{\lambda}\right). \quad (2)$$

Gore navedeni parametri iz jednadžbe (1) uz parametre k_0 i k_1 iz jednadžbe (2) primjenjuju se u procesu optimizacije uporabom gore navedenih komercijalnih računalnih programa za osobna računala. Na taj se način određuju optički parametri i pripadne debljine (d) tankih dielektričkih oksidnih slojeva.

Usporedbom optimizirane i mjerene debljine sloja koja se određuje uz pomoć očitavanja kvarcne vage, za svaki se materijal određuje pripadni koeficijent. Opisani postupak predstavlja baždarenje kvarcne vage. Pripadni koeficijenti uglavnom su vrijednosti blizu 1. Potrebna debljina sloja koji se naparava i pritom očitava na kvarcnoj vagi, dobiva se dijeljenjem optimizirane debljine s pripadnim baždarnim (engl. *tooling*) koeficijentom. Prema zahtjevima za širokopojasne filtre izrađene u ovom radu, pri određivanju debljina slojeva potrebna je točnost 1–3 %, tako da je uporaba kvarcne vage zadovoljavajuća. U slučaju uskopojasnih filtara potrebna je preciznost <0,01 %, pa je tada nužna uporaba optičkoga monitoringa debljine depozicije slojeva.

Nakon toga se prema postavljenim zahtjevima pristupa dizajniranju interferencijskih filtara uz pomoć računalnoga programa TFCalcTM. Broj slojeva višeslojnoga sustava, kojega se debljine često kreću u rasponu od nekoliko desetaka do nekoliko stotina nm, ovisi o interferencijskim svojstvima koja želimo dobiti, te o preciznosti kojom to želimo postići. Vrlo često, ovisno o zahtjevima, potrebno je nanijeti i po nekoliko desetaka slojeva i to često na obje strane podloge. Prvi filtar je trebao zadovoljiti zahtjev da maksimalno reflektira svjetlost ispod 400 nm (UV filtar) te da istodobno mora propuštati maksimalno u vidljivom dijelu spektra (iznad 450 nm). Početni se sustav sastojao od 10 slojeva jednakih deblji-

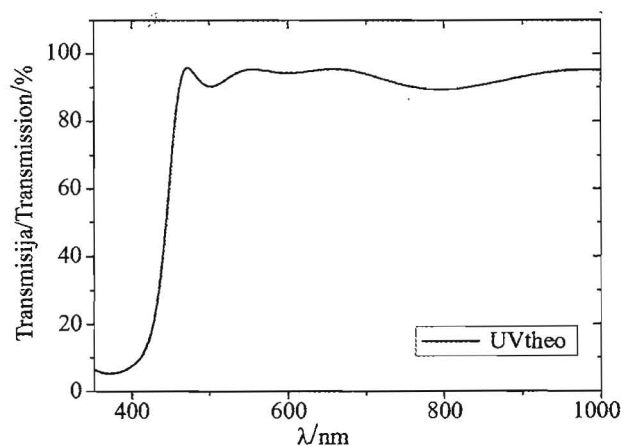
na, a bio je deponiran na staklu i to počevši s TiO_2 , potom SiO_2 i tako naizmjenično dalje. Izlazno je sredstvo zrak. Najbolji fit dobiven je za sustav od 10 tankih slojeva prikazan u tablici 1. U prvom stupcu naveden je redni broj sloja, počevši od podloge, zatim vrsta materijala, te na kraju, u trećem stupcu su optimizirane debljine svakoga sloja koje treba deponirati. Na slici 1. teorijski je prikaz transmisije za tako dizajnirani UV filter.

Vrijednost je transmisije u UV području oko 5 %, što je zadovoljavajuće dobar rezultat i odgovara traženim uvjetima u konkretnoj primjeni. Istodobno, transmisija u

Tablica 1. Debljine slojeva za UV filter dobivene za najbolju prilagodbu

Table 1 Layer thicknesses for UV filter obtained from the best fit

Br./No. Slojevi/Layers	Materijal /Material	Debljina/ Thickness/nm
Podloga/ Substrate	Staklo BK-7/ Glass BK-7	3 mm
1	TiO_2	39,93 nm
2	SiO_2	53,77 nm
3	TiO_2	39,76 nm
4	SiO_2	66,72 nm
5	TiO_2	41,77 nm
6	SiO_2	63,95 nm
7	TiO_2	37,52 nm
8	SiO_2	67,25 nm
9	TiO_2	38,62 nm
10	SiO_2	133,20 nm
Izlazno sredstvo/ Exit medium	Zrak/Air	



Slika 1. Teorijski prikaz transmisije interferencijskoga UV filtra

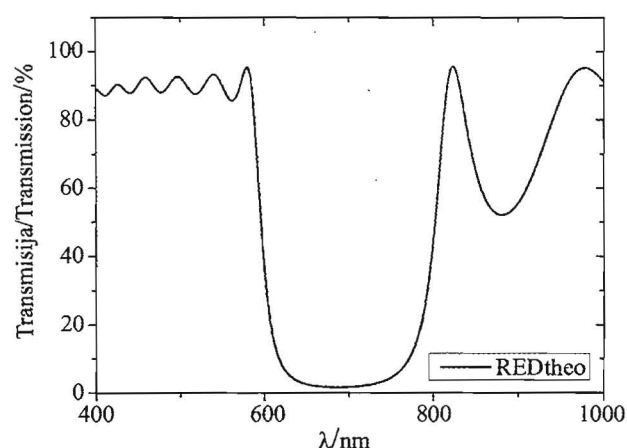
Figure 1 Theoretical transmission curve of UV interference filter

vidljivom dijelu spektra bi trebala biti viša od 90 %, što je također vrlo dobar rezultat. Prema teorijskom bi prikazu UV filter dizajniran uz pomoć koordinata boja trebao biti u refleksiji plavičast, a u transmisiji proziran s blagim žućkastim tonom. To je u skladu s općenitim pravilom za dikroične filtre, prema kojem su boje refleksa i transmisije komplementarne.

Tablica 2. Debljine slojeva za crveni filter dobivene za najbolju prilagodbu

Table 2 Layer thicknesses for RED filter obtained from the best fit

Br./No. Slojevi/Layers	Materijal /Material	Debljina/ Thickness/nm
Podloga/ Substrate	Staklo BK-7/ Glass BK-7	3 mm
1	TiO_2	109,6 nm
2	SiO_2	127,9 nm
3	TiO_2	87,0 nm
4	SiO_2	127,9 nm
5	TiO_2	87,0 nm
6	SiO_2	127,9 nm
7	TiO_2	87,0 nm
8	SiO_2	127,9 nm
9	TiO_2	87,0 nm
10	SiO_2	127,9 nm
11	TiO_2	87,0 nm
12	SiO_2	127,9 nm
13	TiO_2	105,8 nm
14	SiO_2	127,9 nm
Izlazno sredstvo/ Exit medium	Zrak/Air	



Slika 2. Teorijski prikaz transmisije crvenoga interferencijskoga filtra

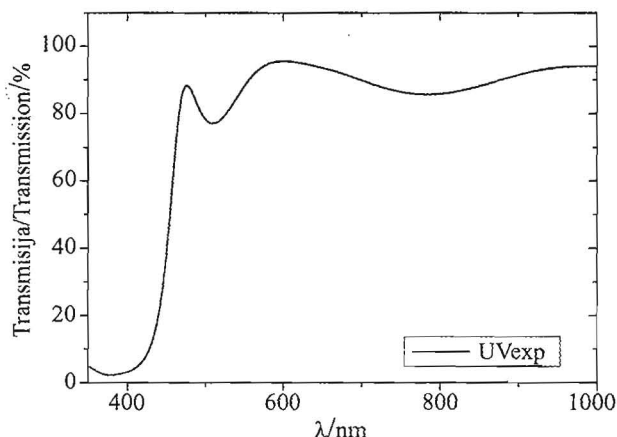
Figure 2 Theoretical transmission curve of RED interference filter

Zahtjev za drugi filter bio je da transmisija bude minimalna u području valnih duljina $600 < \lambda < 800$ nm i istodobno što veća transmisija u vidljivom dijelu spektra, tj. zahtjev je da filter bude što prozirniji. Time se želi zaštititi pacijenta, ako je ozljeda na koju se djeluje blizu oka, a također terapeuta koji je određeno vrijeme, uglavnom do pola sata, izložen intenzivnom crvenom svjetlu. Najbolji fit dobiven je za sustav od 14 tankih slojeva na podlozi od stakla, počevši s TiO_2 , pa zatim SiO_2 i tako naizmjenično dalje. Izlazno sredstvo je zrak. Rezultati su prikazani u tablici 2. U prvom stupcu naveden je redni broj sloja, počevši od podloge, zatim vrsta materijala te na kraju, u trećem stupcu je optimalna debljina sloja koji treba napariti. Crveni (engl. *red*) filter bi po teorijskim predviđanjima u refleksiji trebao biti crvenkast, a u transmisiji je proziran u plavičastom tonu. Na slici 2. prikazana je teorijska transmisija kroz crveni filter, dobiven u procesu dizajniranja. Minimum je jakosti oko 2 % u području oko 640 nm.

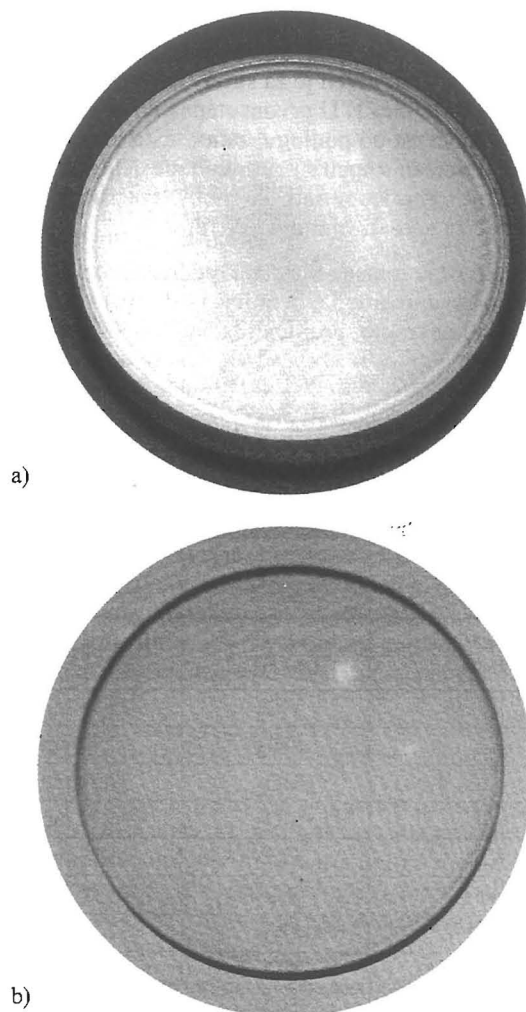
3. Izradba i karakterizacija dizajniranih filtera

Izradba filtera provedena je naparavanjem višeslojnog (engl. *stack*) sustava prema najboljim rezultatima dobivenima tijekom optimizacije debljina pojedinih slojeva. To su tanki slojevi silicijeva i titanijeva oksida (SiO_2 i TiO_2) bitno različitih indeksa loma ($n = 1,46$ i $2,30$), koji se naizmjenično deponiraju. Naparavanje slojeva provedeno je u evaporatoru Varian 3117, standardnom reaktivnom e-beam metodom na grijanoj (oko 270°C) podlozi od stakla (BK-7). Tlak u evaporatoru mora biti vrlo nizak, tj. barem 1×10^{-5} torra. Naparavanje materijala se provodi u atmosferi kisika i to u slučaju TiO_2 uz tlak oko 9×10^{-5} torra, a za SiO_2 oko 5×10^{-5} torra.

Napareni su filteri potom karakterizirani mjerenjem transmisije uz pomoć spektrofotometra Perkin-Elmer, model Lambda 25, u području 350–1100 nm. Dobiveni eksperimentalni spektri vrlo dobro se slažu s teorijskim predviđanjima, tj. s krivuljama transmisije dobivene na osnovi najboljega fita. Na slici 3. prikazana je transmisija

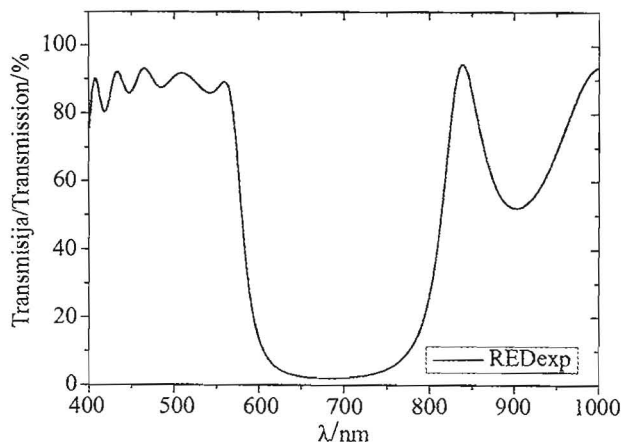


Slika 3. Eksperimentalna transmisija kroz UV filter
Figure 3 Experimental transmission curve of UV filter

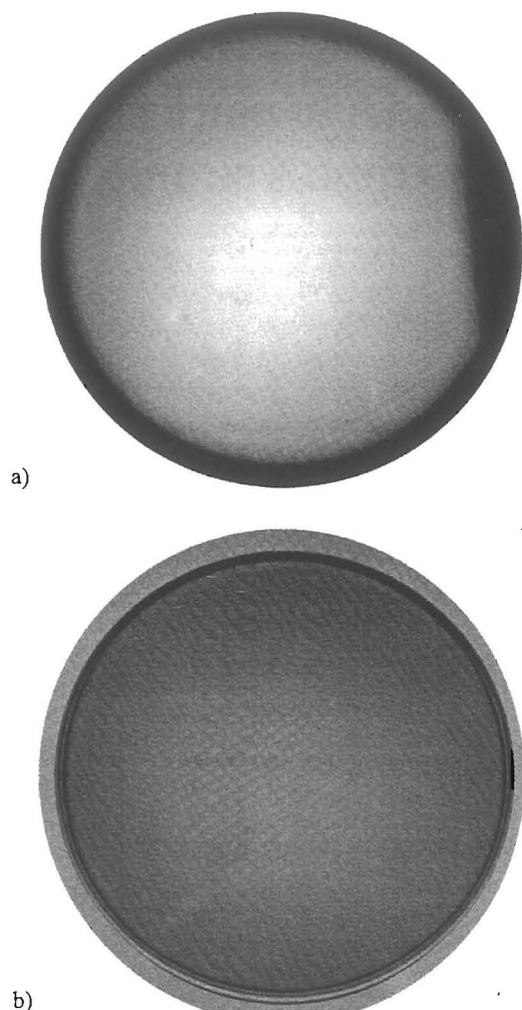


Slika 4. UV filter u refleksiji 4a), te u transmisiji 4b)
Figure 4 UV filter in reflection 4a), and in transmission 4b)

ja kroz pripravljeni UV filter. Transmisija u području ispod 400 nm iznosi oko 2 %, što je čak bolje od vrijednosti dobivene teorijom (dizajniranjem). U području oko



Slika 5. Eksperimentalna transmisija kroz crveni filter
Figure 5 Experimental transmission curve of RED filter



Slika 6. Crveni filter u refleksiji 6a) i u transmisiji 6b)
Figure 6 RED filter in reflection 6a), and in transmission 6b)

500 nm transmisija je nešto manja (80 %) od predviđene. Na slici 4. prikazan je izgled UV filtera u refleksiji 4a) i transmisiji 4b). Vidimo da je filter u refleksiji plavičast, a u transmisiji proziran, s blagim žućkastim tonom što je u potpunosti sukladno s teorijskom predikcijom. Te su boje komplementarne, što je također očekivan i dobar rezultat.

Eksperimentalno dobivena transmisija kroz napareni, crveni filter prikazana je na slici 5. I za ovaj filter vidljiva je prilično dobra sukladnost eksperimentalne krivulje s teorijskim predviđanjem, što potvrđuje da je dizajn uspješno optimiziran. Minimumi obiju krivulja se podu-

daraju, a transmisija u vidljivom je na razini oko 90 %. Jedina je razlika u tome što je širina minimuma za eksperimentalni spektar nešto veća nego za teorijski. Slika 6. prikazuje boju crvenog filtera u refleksiji 6a) i u transmisiji 6b). U refleksiji je crvenkast, a u transmisiji proziran u blagom zelenkastom tonu, što u potpunosti odgovara teorijskim predviđanjima i komplementarnosti dobivenih boja toga dikroičnog filtera.

4. Zaključak

Na osnovi dobro definiranih zahtjeva dizajnirani su, izvedeni i karakterizirani filteri za primjenu u fotodinamičkoj dijagnostici i terapiji. Pokazalo se da kvalitetna karakterizacija podloga i materijala, te dobra optimizacija višeslojnih struktura tankih slojeva, uz isto tako kvalitetno izvedeno naparavanje, omogućuje dobivanje dobrih i pouzdanih interferencijskih filtera. Taj rezultat također potvrđuje i opravdanost primjene jednostavnoga teorijskoga Cauchyjeva modela u postupku dizajniranja i optimiziranja višestrukoga sustava tankih slojeva. U tom je modelu pretpostavljeno da su tanki filmovi primijenjenih materijala homogeni, neapsorbirajući i disperzirajući.

LITERATURA

- [1] ALLISON, R. R.; MOTA, H. C.; SIBATA, C. H.: *Clinical PD/PDT in North America: An Historical Review*, Photodiagnosis Photodynamic Therapy 1, 2004 (4), 263–279.
- [2] CASTANO, A. P.; DEMINOVA, T. N.; HAMBLIN, M. R.: *Mechanisms in Photodynamic Therapy: part one – Photosensitizers, Photochemistry and Cellular Localization*, Photodiagnosis Photodynamic Therapy 1, 2004 (4), 279–295.
- [3] BROOKES, P. T.; JHAWAR, S.; HINTON, C. P.; MURDOCH, S.; USHMAN, T.: *Bowen's Disease of the Nipple – a New Method of Treatment*, The breast 14, 2004, 65–67.
- [4] DOKO, M.; GLAVAN, E.; ZOVAK, M.; KOPLJAR, M.; HOCHSTÄDTER, H.; LJUBIČIĆ, N.: *The Role of Photodynamic Therapy for the Treatment of Gastrointestinal Carcinomas*, Acta Clin Croat, 43, 2004 89–96.
- [5] SZYGULA, M. i drugi: *Fluorescent Diagnosis of Urinary Bladder Cancer – a Comparison of Two Diagnostic Modalities*, Photodiagnosis Photodynamic Therapy 1, 2004 (1), 23–26.
- [6] THELEN, A.; TIKHONRAVOV, A.; TRUBETSKOV, M.; PIEGARI, A.: *Advanced Thin-film Optical Coatings 2000*, Volume I, ENEA Research Center Rome, 2000.
- [7] JANICKI, V.; ZORC, H.: *Refractive Index Profiling of CeO₂ Thin Films Using Reverse Engineering Methods*, Thin Solid Films, 413, 2002, 198–202.